

筑波大学

博士（医学）学位論文

Multimodality treatment for  
cerebral arteriovenous malformations

(脳動静脈奇形の集学的治療)

2017

筑波大学

中居 康展

## 目 次

第 1 章 背景と目的 .....	4
1. 1 脳動静脈奇形 of 自然歴と症候 .....	4
1. 2 脳動静脈奇形 of 治療法 .....	7
1. 2. 1 外科的手術 .....	7
1. 2. 2 塞栓術 .....	10
1. 2. 3 定位放射線治療 .....	11
1. 2. 4 集学的治療 .....	13
1. 3 脳動静脈奇形 of 治療目標 .....	15
1. 3. 1 出血例 of 治療 .....	15
1. 3. 2 未出血例 of 治療 .....	16
1. 4 脳動静脈奇形 of 治療方針 .....	19
1. 5 脳動静脈奇形 of 陽子線治療 .....	20
1. 5. 1 陽子線治療 of 背景 .....	20
1. 5. 2 大型脳動静脈奇形に対する陽子線治療 of 試み .....	21
1. 5. 3 大型脳動静脈奇形に対する陽子線分割照射 .....	22

1.6 本研究の目的 .....	24
<b>第2章 対象と方法 .....</b>	<b>25</b>
2.1 対象症例の概要 .....	25
2.2 治療の方針と方法 .....	27
<b>第3章 結 果 .....</b>	<b>31</b>
3.1 治療の選択 .....	31
3.2 治療の結果と周術期合併症 .....	39
3.3 フォローアップ .....	42
<b>第4章 考 察 .....</b>	<b>47</b>
4.1 集学的治療の基本方針は妥当か .....	47
4.1.1 Low grade 群 (S-M grade I, II) の治療方針 .....	47
4.1.2 Middle grade 群 (S-M grade III) の治療方針 .....	48
4.1.3 High grade 群 (S-M grade IV, V) の治療方針 .....	50
4.1.4 集学的治療の治療方針 .....	50
4.2 集学的治療における塞栓術の位置づけ .....	52
4.3 陽子線治療の導入は有効であったか .....	54

4.4 今後の展望と課題.....	56
総 括 .....	58
参考文献.....	59
謝辞.....	74

# 第1章

## 背景と目的

### 1.1 脳動静脈奇形の自然歴と症候

正常の脳循環では動脈-毛細血管-静脈の順に血液が流れるが、脳動静脈奇形では正常な毛細血管が欠如し、異常な動脈と静脈の集合からなるナイダス（ラテン語で「巣」の意味）と呼ばれる異常な血管塊を通して血液が静脈系に流出する<sup>1)</sup>。その結果、脳循環動態に異常な負荷がかかることによって、脳出血や症候性てんかんなどの症候をきたす。

日本における急性期脳卒中の実態について脳卒中データバンク 2015 に登録された 95844 例の解析によると、脳出血は 17723 例（18.5%）を占め、82.4%が高血圧性脳出血で、脳動静脈奇形からの出血は 2.1%であった<sup>2)</sup>。しかし 50 歳未満で発症した脳出血の 12%は脳動静脈奇形によるもので、若年層に発生し重篤な後遺症を残す危険性のある疾患として頻度が高く、社会的・医療経済的に重要な疾患といえる<sup>3)</sup>。脳動静脈奇形の有病率は 15～18 人/10 万人で、MRI で偶然に見られる率は 0.05%とされる<sup>4)</sup>。発症頻度は 11～13 人/100 万人/年で、出血（40

～60%) で発症するものが最も多い<sup>5,6,7)</sup>。脳動静脈奇形の自然歴を報告した海外のメタアナリシスでは、年間出血率は、未出血例では 2.2%、出血例では 4.5%、全体では 3.0%であった<sup>8)</sup>。本邦からの報告では、年間出血率は未出血群で 3.12%、出血群では 6.8%で、初回出血後の年間出血率は、15.4%に上昇し、出血 1 年後の再出血率が最も高く、その後数年で年間 1～3%前後まで低下する<sup>9)</sup>。脳動静脈奇形の初回出血による死亡率は 10%前後で、他疾患に起因する脳出血と比較して永久的な神経脱落症状を残すことは少ない<sup>10)</sup>。出血の危険因子としては、出血の既往、脳深部の局在、深部静脈のみへの流出、脳動脈瘤の合併が統計学的に有意とされ、この他に、女性、深部静脈への流出、穿通枝領域、後頭蓋窩病変、流出静脈の狭窄などが報告されている<sup>8,11,12,13,14,15,16,17,18)</sup>。

脳動静脈奇形の発症様式として次に多いのは症候性てんかんで、35～50%に認められる。形態学的には、テント上の皮質に局在し、ナイダスが大きい( $\geq 6$  cm)、中大脳動脈が流入血管になっているという特徴がある<sup>19)</sup>。発作型としては局在関連性てんかんが主で、二次性全般化を伴うことが多く、発作型と脳動静脈奇形の局在は必ずしも一致しない。てんかん発作の危険因子は、出血の既往、男性、前頭側頭葉の局在である<sup>20)</sup>。

脳動静脈奇形の発症様式で頭痛は臨床上良く経験される症状であるが、その頻度は3～72.9%と報告により大きな開きがある<sup>21,22)</sup>。それは頭痛が脳動静脈奇形によって二次性に生じたのか、単なる同時発症に過ぎないのか、の判断が異なるためである<sup>23)</sup>。頭痛は極めて頻度の高い症候であり、脳動静脈奇形を頭痛の原因とできるのは0.3%に過ぎない<sup>24)</sup>。

神経脱落症状や精神症状で発症する例も3.4～21%程度報告されており、動静脈シャントによる盗血ないしは静脈圧の亢進による周囲脳循環の障害と考えられている<sup>25,26)</sup>。若年者の大型脳動静脈奇形で静脈還流が障害された場合に、頭蓋内圧亢進症状を呈することもある<sup>27)</sup>。この他に、脳動静脈奇形そのものの圧迫によって閉塞性水頭症を来す例、怒張した血管によって脳神経を圧迫することで顔面痙攣や三叉神経痛を呈す例も報告されている<sup>28)</sup>。



## 1.2 脳動静脈奇形の治療法

脳動静脈奇形の治療として、外科的手術・塞栓術・定位放射線治療の三つがある。しかし、脳動静脈奇形は複雑な血管構築を持ち、様々な病変背景を有するため、これを単一の治療手段のみで治療することは容易ではない。そのためこれらを様々な形で組み合わせた集学的治療が行われてきた。以下に各治療の概略を述べる。

### 1.2.1 外科的手術

最も基本的かつ根治的な治療法は外科的摘出術である。手術手技としては、まず流入動脈をナイダスの近傍で確保・遮断し、次いでナイダス周囲の反応性組織に沿って正常脳を極力損傷しないように脳動静脈奇形を一塊として剥離する。本来ナイダス内には正常神経組織は含まれておらず、理論的には正常組織に損傷を加えることなくナイダスのみを摘出することが可能である。早期に流出静脈側を遮断すると、ナイダス内の圧変化によって出血や脳腫脹を来すことがあるので、静脈が付着した状態で僅かな隙間から慎重に剥離操作を行う。流入動脈の遮断とナイダスの剥離が完了すれば、流出静脈が赤色 (red vein) から

青色 (blue vein) へと変化するので、この時点で静脈も全て離断して手術は完了する<sup>29,30)</sup>。

外科的手術の難易度は、Spetzler - Martin grade (S-M grade)が治療リスクと良く相関することから頻用されている。S-M grade は、大きさ (<3 cm : 1、3~6 cm : 2、>6 cm : 3)、周囲脳の機能的重要性 (重要でない : 0、重要である : 1)、導出静脈の型 (表在性のみ : 0、深在性 : 1)、の 3 つの項目から構成され、この合計点数が grade となっている (Table 1)<sup>31,32)</sup>。本分類における外科的手術での術後神経症状の悪化は、grade I で 0%、II で 5%、III で 16~21.9%、IV で 21.9~27%、V で 16.7~31%と報告され、grading との間に統計学的相関が認められる<sup>33)</sup>。

Table 1: 脳動静脈奇形に関する Spetzler - Martin grade

	特徴	点数
大きさ	小 (<3 cm)	1
	中 (3~6 cm)	2
	大 (>6 cm)	3
周囲脳の機能的重要性	重要でない (non-eloquent)	0
	重要である (eloquent)	1
導出静脈の型	表在性のみ	0
	深在性	1

大きさ、周囲脳の機能的重要性、導出静脈の型、について点数の合計点数を grade とする<sup>31, 32)</sup>。

重症度 (grade) = (大きさ) + (機能的重要性) + (導出静脈の型)

$$= (1, 2, 3) + (1, 2) + (1, 2)$$

### 1.2.2 塞栓術

塞栓術の治療手技は、局所麻酔下ないしは全身麻酔下に流入動脈へ選択的にマイクロカテーテルを誘導し、機能的もしくは解剖学的に塞栓可能と判断された場合に塞栓物質を用いて血管の塞栓を行う。ナイダス周囲脳の機能評価が必要な場合は、局所麻酔下で超選択的に麻酔薬を流入動脈へ注入して神経症状出現の有無を確認する。多くの場合は解剖学的な血管構築の評価を重視して、全身麻酔下での塞栓術を行うことが多い<sup>34,35)</sup>。塞栓材料としては、離脱型コイルに代表される固体塞栓物質と、N-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) や Ethylene-vinyl alcohol copolymer (Onyx®)に代表される液体塞栓物質が用いられる<sup>36)</sup>。離脱型コイルは適切な部位に留置するまでは回収が可能で操作も容易であるが、ナイダスまでの塞栓は困難である。液体塞栓物質はナイダス内まで浸透し、より効果的な塞栓効果が得られる特徴があるが、その操作には熟練を要する。

塞栓術は脳動静脈奇形の治療として期待されていた時期もあったが、実際には単独で根治可能な脳動静脈奇形は10%以下とされ、流入動脈の本数が少なく、かつナイダスの小さい物に限定される<sup>37)</sup>。そのため、現在では塞栓術は、外科

的摘出術前か定位放射線治療前に行われることが多い。外科的手術の前処置としては、開頭のアプローチから到達しにくい流入動脈や深部の流入動脈の塞栓が主たる目的で行われる。先に流入動脈を処置しておくことで、術中の出血リスクが低減され、術野の確認がしやすくなり、結果として出血量の減少と完全摘出が期待できる<sup>35,38)</sup>。定位放射線治療の前処置としては、ナイダスのサイズを縮小させる目的の他に、定位放射線治療で閉塞しにくい硬膜枝や合併した動脈瘤の塞栓を目的として行われる<sup>39,40,41)</sup>。

### 1.2.3 定位放射線治療

定位放射線治療は、放射線を多方向から病変部に集中させ、正常組織に付与される線量を最小限に抑えながら、病巣に対して大量の放射線を照射する方法のことで、従来の放射線治療と比較して極めて精度が高いのが特徴である<sup>42)</sup>。目標部位の放射線感受性に関わらず、限局した病変の破壊が可能なため、Radiosurgeryとも表現される。ガンマナイフ(gamma knife)は最も早期に確立された定位放射線治療の一つで、近年、脳動静脈奇形治療に対する低侵襲な治療方法として急速に普及してきた<sup>43)</sup>。

定位放射線治療では、ナイダスの大きさと正常脳に接するナイダスの境界部に照射される線量が最も重要である<sup>44)</sup>。十分な境界線量を照射できれば、S-M gradeに関連する様々な要素に関わらず、高率に完全閉塞が期待できる。閉塞率は辺縁線量が上がるにつれて上昇し、20 Gy 周辺で 90%程度に達する。15 Gy 以下の線量では完全閉塞の可能性は極めて低く、また 25 Gy 以上の線量を与えても閉塞率の上昇にはつながらない<sup>44)</sup>。しかし大型のナイダスを治療しようとすると照射野にかかる周囲正常脳の体積が増大し、線量勾配が緩くなることにより正常脳に付与される線量が急激に増大する。その結果、放射線照射に伴う合併症を抑えるために投与線量が制限され、閉塞率は低下することになる。完全閉塞率は脳動静脈奇形の体積が小さいほど高く、4 ml 未満の体積では 76~88% であるが、4~10 ml の体積では 52~74%程度とされる<sup>42, 43, 45, 46)</sup>。定位放射線治療（ガンマナイフ）単独による治療は、脳動静脈奇形の大きさからみて病変体積 4ml 以内（最大径 2.5 cm以下）の症例には有効であるが、病変体積 10 ml 以上（最大径 3 cm以上）の症例では限界があり、大きなナイダスを有する脳動静脈奇形の治療は、定位放射線治療にとって最も重要な課題である<sup>42, 44)</sup>。

ガンマナイフ治療後から閉塞までの年間出血率は、1.8~5.0%で治療前と有意

差は無いが<sup>45, 47, 48)</sup>、完全閉塞後でも僅かながら出血の可能性は残るので注意を要する<sup>49)</sup>。脳動静脈奇形の体積が小さい、周囲脳が機能的に重要でない部位の病変、未出血例といった因子が、定位放射線後の良好な転帰（病変の消失、治療後の出血や放射線関連合併症が無いこと）に相関し、これらを要素とした grading scale が報告されている<sup>50)</sup>。その一方で定位放射線治療には遅発性放射線障害のリスクが存在し、MRI 変化が 24～38.2%に、神経症候が 4.4～9.9%に認められ<sup>43, 50)</sup>、特に脳幹部や基底核周辺は合併症率が高い<sup>51)</sup>。遅発性嚢胞形成は、5年以上経過観察された症例の 23%に認められる<sup>52)</sup>。

#### 1.2.4 集学的治療

脳動静脈奇形の治療法の選択と消失率について検討したシステマティックレビューによると、消失率は外科的手術で 96%、定位放射線治療で 38%、塞栓術で 13%であったが、永続的な神経脱落症状や死亡につながる合併症は、外科的手術で 7.4%、定位放射線治療で 5.1%、塞栓術で 6.6%に生じていた<sup>53)</sup>。集学的治療を行った場合の消失率は、塞栓術＋外科的手術群 100%、塞栓術＋定位放射線治療群 90%で、塞栓術は脳動静脈奇形の消失率を向上させるが、死亡率の 3%は塞栓

術に関連していた<sup>54)</sup>。いずれの治療法にも完全な治療効果は無く、治療に伴う  
重大な合併症リスクがあるため、成績の改善にはより安全な治療の組み合わせ  
と合併症の低減が不可欠と考えられる。



### 1.3 脳動静脈奇形の治療目標

脳動静脈奇形の主たる治療目標は出血の予防であるが、出血例では根治性よりも救命や再出血予防が優先され、症候性例では症候の改善が優先される。未出血例、無症候性例では、治療介入による有効性と治療リスクとのバランスを考慮する必要がある<sup>55)</sup>。以下に症候別治療目標の概略を示す。

#### 1.3.1 出血例の治療

脳動静脈奇形そのものは、急性期再出血の頻度は高くないため、再出血予防の処置は当面の最優先目標にはならない。そのため、出血急性期で頭蓋内圧の緊急なコントロールが必要な場合は、先に減圧開頭・血腫除去や水頭症に対する脳室ドレナージを優先する。表在性の病変で血腫とともに摘出可能な症例は同時に摘出を行う。大型ないしは術前精査の余裕がない症例では、止血と頭蓋内圧のコントロールが達成されれば脳動静脈奇形には手を付けず、後日神経症状の回復をみながら治療戦略を決定する。High grade の脳動静脈奇形で破裂脳動脈瘤を合併する例では、動脈瘤のみ手術する<sup>56)</sup>。

急性期を脱すれば、再出血の予防が目標となる。出血発症後から最初の 1 年

間は比較的高い再出血率が報告されているため、速やかな治療は再出血予防の観点から合理的である<sup>9,57)</sup>。特に出血例ではナイダス周囲が血腫によって脳実質と自然に剥離される場合があり、結果として手術に伴う脳実質損傷のリスクが相殺されるので重症例でも積極的手術が勧められる<sup>58)</sup>。しかし、根治的治療の困難な深部大型病変で、治療の困難性を軽減しない程度の小出血を反復するような症例では、姑息的治療はかえって予後を悪化させる危険性がある<sup>59)</sup>。

### 1.3.2 未出血例の治療

未出血であるが症候性の脳動静脈奇形の治療目標は、将来の出血予防に加えて症状の寛解により重きがおかれる。初発症状で2番目に多い症候性てんかんは、脳動静脈奇形の外科的摘出により70～80%で発作は消失する。特に30歳以上及び痙攣発症1年以内の手術施行例の成績は良好である。難治性てんかんの場合はてんかん原性をもつ周囲脳を含めた摘出が勧められている<sup>20,60)</sup>。一方、定位放射線治療でも51～77%で発作の消失を認める。転帰良好の因子は、病変体積が小さい、治療前の発作頻度が少ない、脳動静脈奇形の消失、である<sup>61,62)</sup>。しかしながら未出血例で症候性の脳動静脈奇形には大型のものが多く、外科的

手術や定位放射線治療では治療が困難なものもあり、姑息的治療を行わざるを得ない場合もある。

未出血で無症候性の脳動静脈奇形は、脳ドックなどで偶然見つかることが多く、治療の適応について議論の的となっている。出血率と平均寿命から生涯の出血リスクを求めると、35歳でおおむね58～83%、55歳で40～64%と推測される<sup>63,64)</sup>。未出血例でも若年者（40歳代まで）では治療により平均余命は延長できるとの報告もある<sup>65)</sup>。なお無症候性の脳動静脈奇形がてんかん発作を起こす危険性は年間約1%程度と考えられているが、予防的投薬や治療の有用性は証明されていない<sup>21)</sup>。新規に脳動静脈奇形が診断された成人229例を対象として、保存的治療群と集学的治療群とでてんかん発作の出現リスクを前向きに追跡したところ、5年間の発作出現リスクは両群で差を認めなかった<sup>19)</sup>。

未出血の脳動静脈奇形に対して、必要に応じて投薬を行う内科治療群とそれに加えて介入治療の追加を行った群とで前向きに比較検討したARUBA trial<sup>66)</sup>では、平均33.3ヶ月の追跡期間で主要エンドポイント（死亡、症候性脳卒中の発症）の発生は、中間解析での内科治療群10.1%に対して介入治療群30.7%と、介入治療群の予後は不良であったため、試験は途中で中止された。今後長期フ

フォローによる結果が明らかとなるであろうが、少なくとも大型で根治困難な未出血無症候性の脳動静脈奇形に対しては、治療介入の有用性を証明することは困難であると言わざるを得ない。

## 1.4 脳動静脈奇形の治療方針

脳動静脈奇形の治療方針決定には、先述の Spetzler - Martin grade (S-M grade)<sup>31)</sup>が頻用されている。American Heart Association 及び本邦の脳卒中治療ガイドライン 2015 では、S-M grade I, IIは外科的手術、grade IIIは外科的手術または塞栓術後外科的手術の併用、Grade IV, Vは、出血例、動脈瘤合併例、症状が進行性に悪化する例以外は保存的治療が勧められている<sup>32, 67, 68)</sup>。また最近、Spetzler - Ponce<sup>69)</sup>によって、この5分類を3分類に簡略化しようとする提案がなされた。上記治療方針の近似性に基づいたもので、low grade 群(S-M grade I, II)は外科的手術、middle grade 群(S-M grade III)は集学的治療、high grade 群(S-M grade IV, V)は経過観察というものである<sup>78)</sup>。

その一方で、近年の定位放射線治療と血管内治療の進歩は著しく、病変によっては外科的治療と遜色ない治療成績も報告されるようになってきた<sup>70, 71, 72)</sup>。各治療法の進歩により、集学的治療の方針について再考が求められる状況になってきたと考えられる。

## 1.5 脳動静脈奇形の陽子線治療

陽子線治療は、その物理学的特性から脳動静脈奇形に対する定位放射線治療の一つとして期待されてきた<sup>73, 74, 75)</sup>。ここではその背景と現状について述べる。

### 1.5.1 陽子線治療の背景

放射線治療は専ら癌治療で集学的治療の一つとして位置づけられ、その低侵襲性から急速に普及してきた治療手段である。放射線治療に用いられる放射線は光子線と粒子線の二つに大きく分けられ、以前より放射線治療に利用されてきたX線やガンマ線は光子線に分類される。陽子線は、水素原子から電子を取り残った原子核である陽子を加速器で高速に加速してビーム状にした放射線で、粒子線に分類される。X線は体表で最も強いエネルギーで当たり、体の深部へ向かうほど減弱していくため、癌病巣だけでなく体表の正常組織や病巣の深部にある正常組織にもダメージを与える危険性がある。その一方で、陽子線は体内に進入した直後の線量は比較的小さいが、その後 Bragg peak と呼ばれるエネルギーのピークに一定の深さまで到達し止り、停止直前に大半のエネルギーを周囲に与える。その物理学的な特性から深部線量分布に優れており、比較的大

きい深部の病変に対して、従来のX線やガンマ線と比較して周囲正常組織の障害を押さえつつ治療が可能といった特徴を有している。また病変の大きさに関係なく、病変にほぼ均等な線量を与えることが可能なことも大きな特徴で、腫瘍性病変だけではなく大型の脳動静脈奇形などへの応用も期待されてきた<sup>76,77)</sup>。

### 1.5.2 大型脳動静脈奇形に対する陽子線治療の試み

米国のマサチューセッツ総合病院(MGH)において、1965年以来陽子線を用いて1300例を超える脳動静脈奇形の治療が行われ、光子線をベースとした定位放射線治療と比較して同等の治療成績が報告されている<sup>78)</sup>。しかし大型で外科的治療困難な脳動静脈奇形について、陽子線治療は有効とする報告もあるが、過去の報告では閉塞率は概ね30～40%程度にとどまっている<sup>75,79,80,81)</sup>。これは他に代替する手段が無い点で有効な治療手段ともいえるが、未だ満足できる治療成績とは言えない。

筑波大学における、30 mm以上の大型脳動静脈奇形に対する陽子線治療の長期治療成績が、伊藤ら<sup>82)</sup>によって報告されている。対象は1990年から2005年までの期間に治療が行われた大型脳動静脈奇形11例(平均年齢26.3歳)で、発

症の形態は出血 8 例 (72.7%)、痙攣 1 例、頭痛 1 例、無症候性で偶然に発見されたものが 1 例であった。全例に術前塞栓術が併用され、照射前のナイダスの平均サイズは 40 mm (30-60 mm)、陽子線治療は平均 25.3 GyE (22.0-27.5) の定位手術的照射 (4-6 門) であった。平均フォローアップ期間は 138 ヶ月で、11 例中 9 例 (81.8%) で完全閉塞が得られた。放射線壊死による臨床症状の悪化を 1 例 (9.1%) に、照射後の出血を 1 例 (9.1%) に認めた。以上より、大型脳動静脈奇形に対する術前塞栓術を併用した陽子線治療は有効で、出血発症例が多いにも関わらず照射後の再出血は比較的少なかった。課題として、晩発性有害事象をさらに減らす必要があるとしている。

### 1.5.3 大型脳動静脈奇形に対する陽子線分割照射

脳動静脈奇形は非腫瘍性の晩期反応組織と考えられ、その閉塞に対する  $\alpha/\beta$  値は、微小血管における晩発性障害に基づいて 3.0 Gy 以下とされてきた<sup>83)</sup>。Kocher ら<sup>84)</sup>は過去の他分割照射治療の報告例を分析して、脳動静脈奇形の  $\alpha/\beta$  値は正常脳に近い 3.5 Gy と推定し、ナイダスと周囲正常脳の  $\alpha/\beta$  値の差は大きくないとしている。正常脳は  $\alpha/\beta$  値が小さいため、多分割として一回線量



を下げることにより、一回照射に比べて放射線の生物学的効果を減じることで、結果として正常組織にとっての放射線障害を減ずることができる<sup>44)</sup>。従来行われてきた陽子線一回照射による治療でも、大型ないしは機能的に重要な部位に近接する脳動静脈奇形では、合併症の発症率は少なくないことが報告されている<sup>85)</sup>。そこで、大型脳動静脈奇形の陽子線治療について、合併症を抑えつつ一回照射と同等の閉塞率を得る目的で、分割照射による治療が模索されるようになった<sup>80,86)</sup>。

## 1.6 本研究の目的

脳動静脈奇形の治療の基本は外科的手術であるが、塞栓術および定位放射線治療の進歩は著しく、症例によっては外科的手術に匹敵する安全性と有効性が得られるようになってきた。また、筑波大学脳神経外科及び陽子線治療センターでは、1990年代から大型脳動静脈奇形の治療において陽子線治療を積極的に導入してきた長い経験を有している<sup>74, 82)</sup>。

本研究では、脳動静脈奇形の集学的治療に関して、最近の塞栓術、定位放射線治療、及び陽子線治療の進歩を考慮した新たな治療プロトコールを作成し、その安全性と有効性、今後の課題について検討することを目的とした。

## 第 2 章

### 対象と方法

#### 2.1 対象症例の概要

2005 年 4 月～2011 年 12 月までの期間で、脳動静脈奇形に対する外科的手術・塞栓術・定位放射線治療の手技と方針はほぼ一定化した。この期間に筑波大学附属病院で、脳動静脈奇形に対する治療プロトコルをベースに治療を行った 29 例を対象とした<sup>87)</sup>。なお 2009 年 8 月から「大型脳動静脈奇形に対する陽子線を用いた分割照射による治療」の臨床研究が開始されており<sup>86)</sup>、その登録症例については研究期間中のため今回の検討対象から除外した。また、本研究は既に公表された論文の内容を用いたケーススタディであり、倫理委員会による審査の対象には該当しない。

対象とした 29 例の内訳は、女性 18 名 (62%)、男性 11 名 (38%)、平均年齢 30.2 歳 (5～61 歳) である。発症形式は、出血 14 例 (48.3%)、頭痛 7 例 (24.1%)、盗血による神経症状悪化 2 例 (6.9%)、痙攣発症 1 例 (3.4%)、流入血管上の脳動脈瘤による圧迫症状 1 例 (3.4%)、無症候性で偶然に発見されたものが 4 例

(13.8%) であった。

全症例で MRI と脳血管造影による診断を行い、ナイダスの最大径は MRI をベースに測定した。ナイダスの平均サイズは 34 mm (10~70 mm) であった。

症例の分類には S-M grade を用いた。その上で Spetzler -Ponce<sup>69)</sup>による治療難易度の分類に基づいて、low grade 群 (S-M grade I, II) :11 例、middle grade 群 (S-M grade III) :10 例、high grade 群 (S-M grade IV, V) :8 例の 3 群に分類し、治療方針と成績について検討を行った。

## 2.2 治療の方針と方法

脳動静脈奇形の治療では、根治的治療手段として何を選択するかが極めて重要である。そこで我々は、MRI と脳血管造影といった画像診断から、脳神経外科医、放射線治療医との治療カンファレンスを設け、個々の患者の臨床像を加味して治療方針を決定した。

最も根治的な治療手段は外科的手術であるが、脳動静脈奇形のように経験可能な症例が少なく、かつ治療難易度の高い症例では、術者の技量によっても結果が左右される可能性がある。その一方で、定位放射線治療は術者によらず一定の治療結果が得られるメリットがある。よって、術者によらず豊富なエビデンスを有する定位放射線治療を治療選択の基本におき、初期治療方針の決定を行った。

脳動静脈奇形の治療難易度には大きさが最も関与する。そこで、まず定位放射線治療（ガンマナイフ）で80%以上の閉塞率が期待できる2.5 cm未満のナイダースと、完全閉塞が難しい2.5 cm以上のナイダースで区分した<sup>42)</sup>。次に、外科的手術の難易度に関連する病変周囲脳の機能的な重要性について eloquent と non-eloquent で区分し、原則として non-eloquent に局在するものは外科的手術

を、eloquent に局在するものは定位放射線治療を選択とした。原則として定位放射線治療は、2.5 cm未満のものはガンマナイフを、2.5 cm以上のものは陽子線治療を選択した。塞栓術は補助療法の位置づけであるが、集学的治療の一環として積極的に併用する方針とし、塞栓術のみで完全閉塞が得られた場合にはフォローアップとした。集学的治療の基本方針を Table 2 に示す。

Table 2 : 集学的治療の基本方針

	脳動静脈奇形のサイズ <2.5 cm	脳動静脈奇形のサイズ ≥2.5 cm
周囲脳の機能的重要性： 重要でない(non-eloquent)	外科的手術 (+塞栓術)	外科的手術 +塞栓術
周囲脳の機能的重要性： 重要である(eloquent)	ガンマナイフ (+塞栓術*)	陽子線治療 (+塞栓術*)

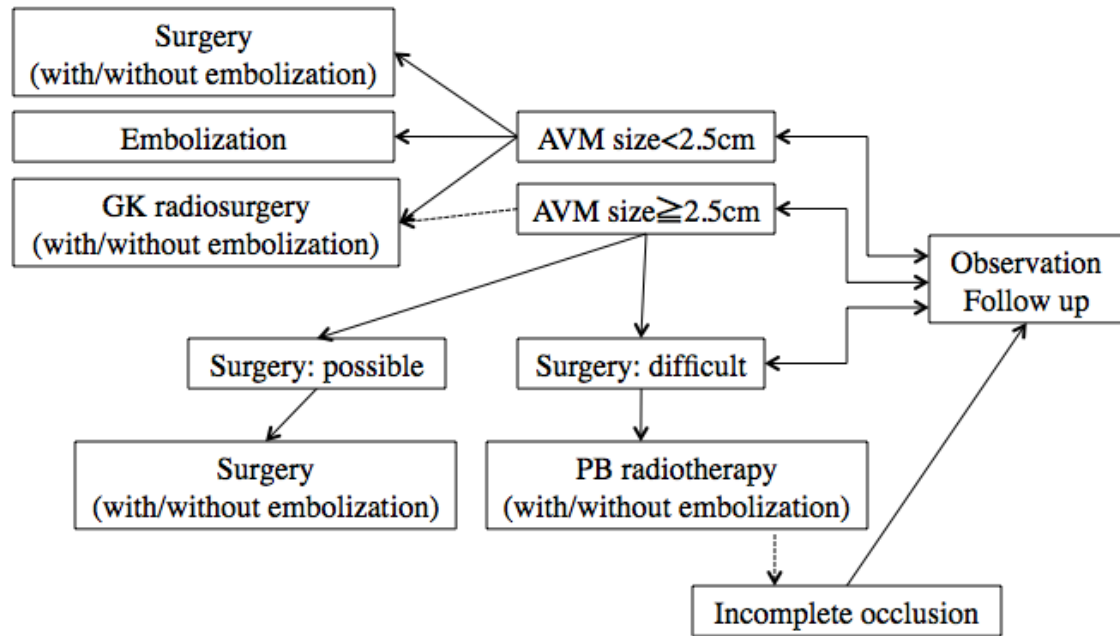
塞栓術\*：目的を出血点のコントロールに限定する

塞栓術材料として、離脱型コイル及び液体塞栓物質の Onyx®については塞栓術の保険適応となっているが、液体塞栓物質の NBCA については保険適応が無いため、当院では倫理委員会の承認の基に患者の同意を得たうえで治療に使用した。

病変が 2.5 cm未満の無症候性脳動静脈奇形の場合は、non-eloquent で外科的

手術が可能であっても、患者の希望によってガンマナイフ治療も想定した。病変が 2.5 cm 以上で eloquent に局在する場合には、比較的安全に塞栓術で 2.5 cm 以下まで縮小できると判断されれば、ガンマナイフを想定した。しかし病変が 2.5 cm 以上の大きさを eloquent に局在し、塞栓術によるサイズの縮小も困難な場合は、ガンマナイフによる根治性は低下すると考えられるため<sup>44)</sup>、陽子線治療を選択した (Table 2, Figure 1)。

陽子線治療を選択した脳動静脈奇形は、基本的に大型で機能的に重要な部位に位置するため、放射線障害の軽減が重要な課題である。そこで、過去に報告された放射線治療後の閉塞率から線量と回数を設定し、陽子線の寡分割照射による治療を行った<sup>86,87)</sup>。従来、陽子線治療を行った症例では、塞栓術を併用して積極的なナイダスの縮小を図っていた<sup>82)</sup>。しかしながら陽子線治療の適応となるような大型の脳動静脈奇形では、塞栓術でサイズ縮小を得ることも決して容易ではない。不十分な塞栓術では逆に形態の変化を来してかえって照射計画が難しくなるケースもある。そこで本プロトコールでは、陽子線治療群での塞栓術の適応を出血リスクの高い病変に絞り、リスクの高い塞栓術を可能な限り避ける方針とした。



AVM: arteriovenous malformation, GK: gamma knife, PB: proton beam

Figure 1: 脳動静脈奇形治療の基本プロトコール

脳動静脈奇形のサイズを 2.5 cm で分別し、その上で外科的手術と定位放射線治療のどちらかを根治的治療として選択するようにした。手術可能、手術困難の判断は周囲脳の機能的重要性を基準にして総合的に判断した。



## 第3章

### 結果

#### 3.1 治療の選択

集学的治療の基本方針による S-M grade の内訳を Table 3、発症形式の内訳を Table 4、実際の治療選択を Table 5、基本プロトコールによる治療の選択を Figure 2 に示す。さらに先述の治療難易度別に、low grade 群、middle grade 群、high grade 群の 3 群について、各群での治療選択について検討した。各群における治療の選択を Figure 3 A-C に示す。基本プロトコールでは脳動静脈奇形のサイズを 2.5 cm で区分しており、2.5 cm 未満の症例は 11 例、2.5 cm 以上の症例は 18 例であった。そのため S-M grade に関係するサイズで 3 cm 未満の症例については、治療選択の一部にプロトコールの cross over が生じた (Figure 2, 3A, 3B)。

Non-eloquent に局在するため外科的手術を施行したのは 13 例で、10 例に塞栓術を併用した。塞栓術無しで外科的手術を施行したのは 3 例のみで、全例 low grade の症例であった。Eloquent に局在するため定位放射線治療を施行したの

は 13 例で、7 例に塞栓術を併用し、定位放射線治療（ガンマナイフ・陽子線治療）単独での治療を 6 例に施行した。定位放射線治療後に最終的に外科的手術で根治したものは 2 例あった。

全 29 例中 19 例（計 29 手技、症例平均 1.5 手技）について、集学的治療の一環として塞栓術を行った。外科的摘出術前塞栓術は 10 例に、定位放射線治療（ガンマナイフ・陽子線治療）前塞栓術は 7 例に施行し、塞栓術のみで完全閉塞が得られたのは 3 例であった。

各群での治療選択をみると、low grade 群では根治的治療として主に外科的手術を選択しており、積極的に塞栓術を施行していた (Figure 3A)。それに対し middle grade 群では根治的治療として主に塞栓術を組み合わせた定位放射線治療を選択しており、外科的手術の役割は相対的に低い傾向にあった (Figure 3B)。High grade 群では陽子線単独、もしくは塞栓術を組み合わせる外科的手術、陽子線治療を行っていた (Figure 3C)。

治療に陽子線治療が組み込まれた 8 例について、その内訳を Table 6 に示す。

全例 S-M grade III 以上の middle~high grade 群の症例で、出血で発症したものは無かった。陽子線治療単独での治療は 4 例、塞栓術や外科的手術を組み合わせ

せた集学的治療を行ったのは4例であった。

Table 3 : 集学的治療の基本方針と Spetzler - Martin grade

	脳動静脈奇形のサイズ <2.5 cm	脳動静脈奇形のサイズ ≥2.5 cm
周囲脳の機能的重要性： 重要でない(non-eloquent)	S-M grade I : 5例 S-M grade II : 2例	S-M grade I : 1例 S-M grade II : 3例 S-M grade III : 2例 S-M grade IV : 4例
周囲脳の機能的重要性： 重要である(eloquent)	S-M grade III : 4例	S-M grade III : 4例 S-M grade IV : 3例 S-M grade V : 1例

Table 4 : 集学的治療の基本方針と発症形式

	脳動静脈奇形のサイズ <2.5 cm	脳動静脈奇形のサイズ ≥2.5 cm
周囲脳の機能的重要性： 重要でない(non-eloquent)	出血 : 5例 頭痛 : 2例	出血 : 6例 頭痛 : 1例 痙攣 : 1例 動脈瘤の圧迫 : 1例 無症状 : 1例
周囲脳の機能的重要性： 重要である(eloquent)	出血 : 3例 頭痛 : 1例	頭痛 : 3例 盗血症状 : 2例 無症状 : 2例 めまい : 1例

Table 5 : 集学的治療の基本方針と実際の治療選択

	脳動静脈奇形のサイズ <2.5 cm	脳動静脈奇形のサイズ ≥2.5 cm
周囲脳の機能的重要性： 重要でない(non-eloquent)	外科的手術：5例 (+塞栓術：2例) 塞栓術のみ：1例 ガンマナイフ：1例*	外科的手術：8例 (+塞栓術：7例) ガンマナイフ+ 塞栓術：2例
周囲脳の機能的重要性： 重要である(eloquent)	ガンマナイフ+ 塞栓術：2例 塞栓術のみ：2例	陽子線治療：8例* (+塞栓術：3例)

\*放射線治療後、最終的に外科的手術：2例

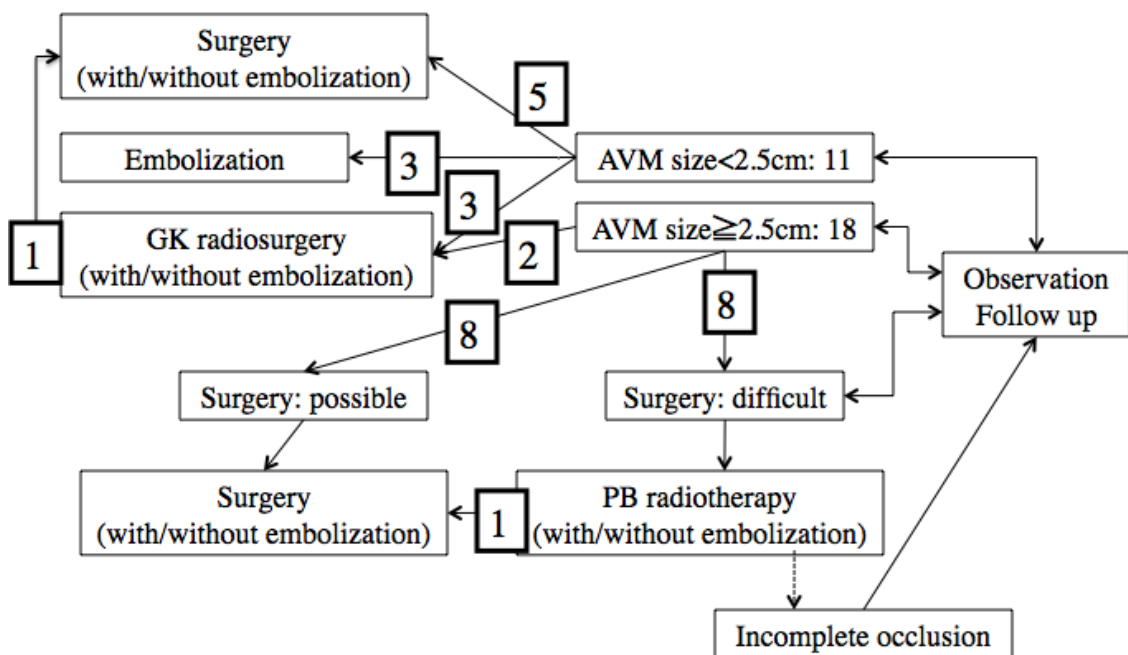
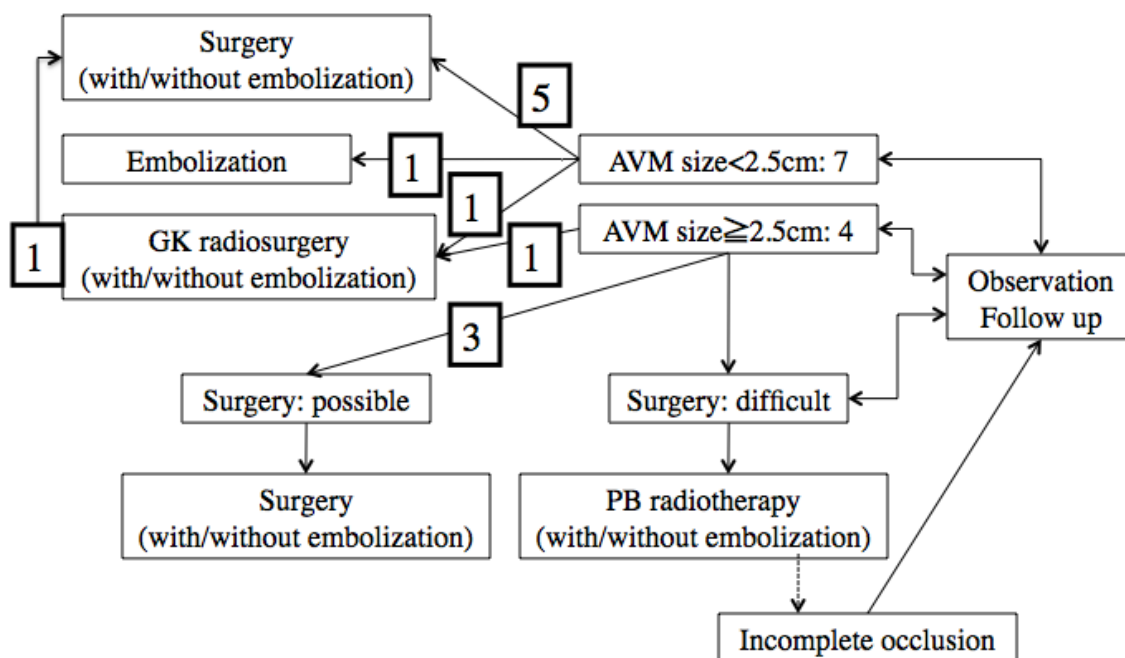


Figure 2: 基本プロトコールに対する実際の治療選択

脳動静脈奇形のサイズを 2.5 cm で区分したため、プロトコールと治療の選択について一部 cross over を認める。

### 基本プロトコール



### 治療の選択

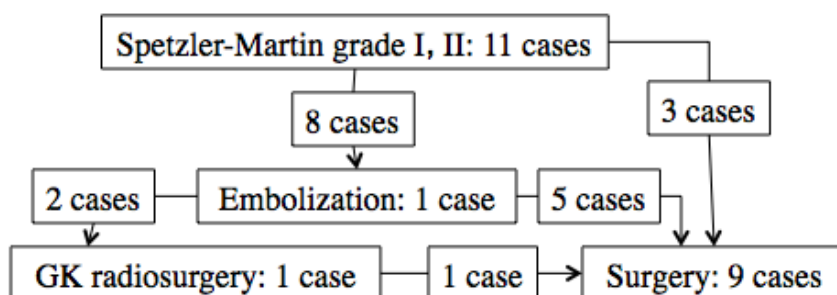
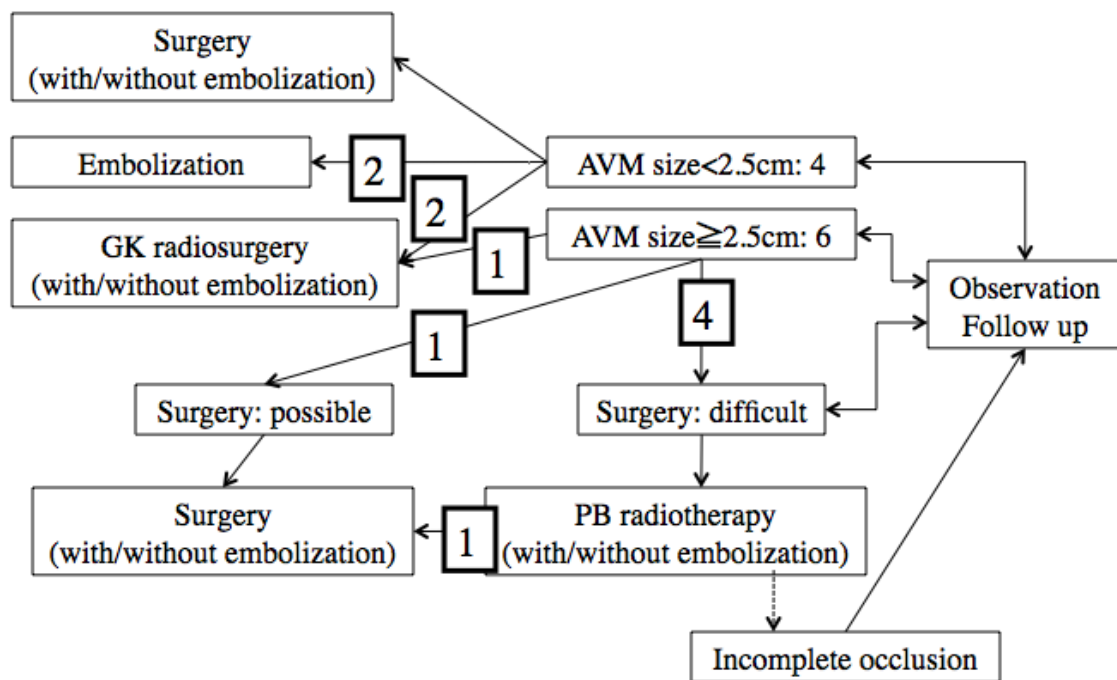


Figure 3A: Low grade 群 (S-M grade I, II)

根治的治療として主に外科的手術が選択され、積極的に塞栓術が併用されていた。

### 基本プロトコール



### 治療の選択

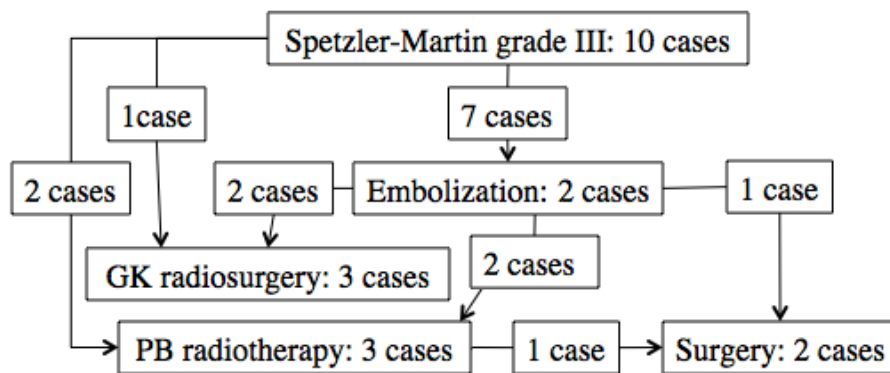
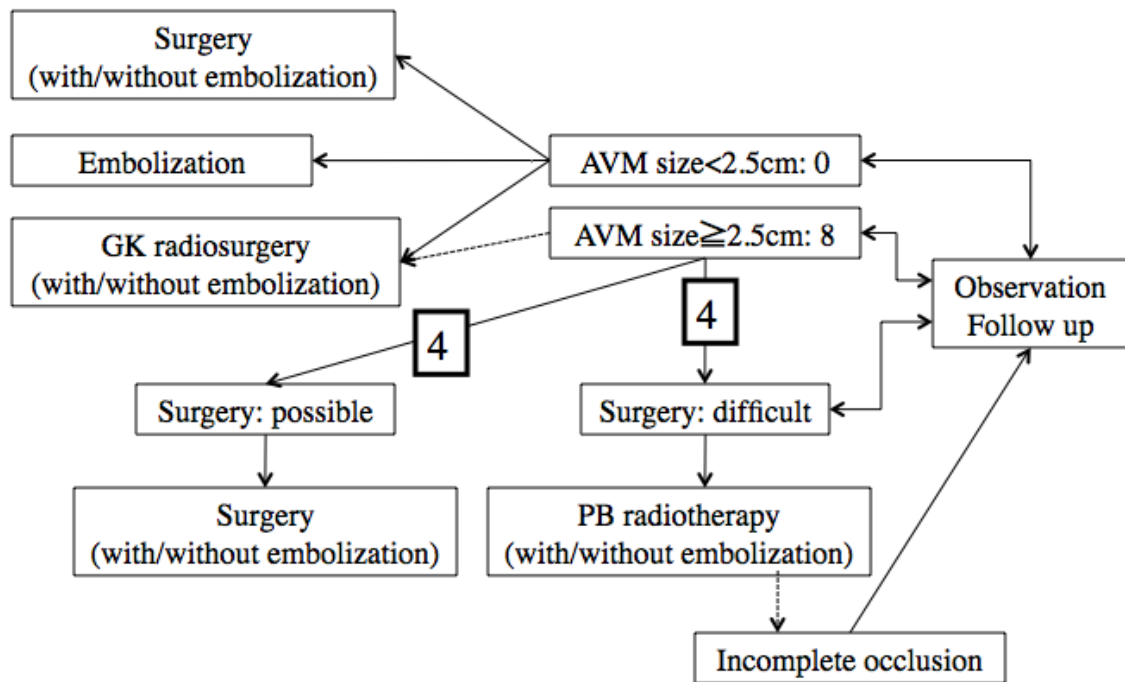


Figure 3B: Middle grade 群 (S-M grade III)

根治的治療として主に塞栓術を組み合わせた定位放射線治療、陽子線治療が選択され、外科的手術の役割は相対的に低い傾向にあった。

### 基本プロトコール



### 治療の選択

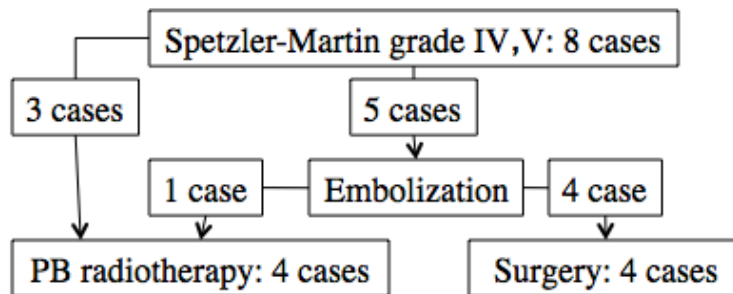


Figure 3C: High grade 群 (S-M grade IV, V)

陽子線治療単独、もしくは塞栓術を組み合わせた外科的手術、陽子線治療が行われていた。

Table 6 : 陽子線治療を行った症例のまとめ

Case No.	Age(yrs) /Sex	AVM location	Size (mm)	S-M grade	Symptom	Treatment	PB dose (GyE/fx)	Early complication	Delayed hemorrhage	Follow up findings
1	23/F	lt occipital	36	III	headache	PB+Ope	36.9/6	-	+ (40 mos)	alive, complete removal (44 mos)
2	71/M	lt temporal	30	III	vertigo	Embo+PB	45/15	-	-	alive (37 mos)
3	47/F	lt occipital	30	III	incidental	PB	36/6	-	-	alive (37 mos)
4	26/M	lt parieto-occipital	57	III	headache	Embo+PB	24/4	-	-	alive (42 mos)
5	21/M	lt occipital	56	IV	incidental	Embo+PB	46.2/11	-	-	alive, complete obliteration (84 mos)
6	40/M	rt frontal	56	IV	headache	PB	36/6	-	+ (21 mos)	dead (21 mos)
7	27/F	lt frontal	60	IV	vascular steal	PB	39.6/6	-	+ (16 mos)	alive (31 mos)
8	58/F	rt fronto-parietal	70	V	vascular steal	PB	36/6	-	-	alive (18 mos)

Embo: embolization, F: female, fx: fraction, GyE: Gy-equivalent, M: male, Ope: operation.



### 3.2 治療の結果と周術期合併症

外科的手術（摘出術単独：3例、塞栓術後に摘出術：10例）を行った13例で脳動静脈奇形は根治できた。定位放射線治療（放射線治療単独：7例、塞栓術後に放射線治療：6例）を13例に施行し、術前塞栓術に伴う脳梗塞を1例に合併したが、全例で治療は問題なく施行できた。塞栓術のみで脳動脈奇形の完全閉塞が得られたものは3例であった。

周術期であるが、24例で術前と比較して神経症状の悪化は認めなかった。しかし、4例で術前の modified Rankin Scale (mRS) から1以内の軽度症状悪化、1例で術前の mRS で2以上の重度症状悪化を認めた。周術期の症状悪化率 / 死亡率は、13.8%（軽度悪化）、3.4%（重度悪化） / 0%であった。

S-M grade 別に周術期合併症の内訳をみると、外科的手術時の脳損傷に伴う症状悪化が3例に認められた。その内訳は S-M grade II, III, IVそれぞれ1例ずつで、いずれも症状は軽度悪化にとどまった。塞栓術後の脳梗塞による軽度悪化が1例で、これは S-M grade II の症例であった。塞栓術後の脳室内出血による症状の悪化が1例で、これは S-M grade IV の症例であった。この症例は、最終的に外科的手術を行い根治できたが、重度の症状悪化を来した (Figure 4 A-F)。

治療難易度群別の周術期症状悪化率については、軽度悪化と重度悪化を併せると low grade 群 : 18.2%、middle grade 群 : 10%、high grade 群 : 25%で high grade 群に多い傾向にあったが、重度悪化に限れば high grade 群の 1 例のみであった (Table 7)。塞栓術による症候性合併症は 29 手技中 2 件 (6.9%) に発生し、そのうち永続的合併症は脳室内出血を合併した 1 件 (3.4%) のみで死亡例は無かった。

集学的治療の基本方針別にみると、脳動静脈奇形のサイズが 2.5 cm 未満の症例では、周囲脳の機能的重要性に関わらず周術期合併症は発生しなかった。また 2.5 cm 以上の症例であっても、eloquent に局在するため陽子線治療を選択した症例では周術期合併症は認めなかった。その一方で、non-eloquent に局在する 2.5 cm 以上の脳動静脈奇形では 10 例中 5 例に周術期合併症が発生し、うち 1 例では術前 mRS から 2 以上の重度悪化を来した (Table 8)。

Table 7: 治療群別の周術期合併症

	周術期の神経症状悪化	
	軽度悪化	重度悪化
Low grade 群 : 11 例 (S-M grade: I, II)	2 (18.2%)	(-)
Middle grade 群 : 10 例 (S-M grade: III)	1 (10%)	(-)
High grade 群 : 8 例 (S-M grade: IV, V)	2 (25%)	1 (12.5%)

軽度悪化 : 術前 mRS から 1 以内の悪化

重度悪化 : 術前 mRS から 2 以上の悪化

周術期の症状悪化率 / 死亡率は、13.8% (軽度悪化), 3.4% (重度悪化) / 0% であった。

Table 8 : 集学的治療の基本方針と周術期合併症

	脳動静脈奇形のサイズ < 2.5 cm	脳動静脈奇形のサイズ ≥ 2.5 cm
周囲脳の機能的重要性 : 重要でない(non-eloquent)	7 例 軽度悪化 : (-) 重度悪化 : (-)	10 例 軽度悪化 : 4 例 重度悪化 : 1 例
周囲脳の機能的重要性 : 重要である(eloquent)	4 例 軽度悪化 : (-) 重度悪化 : (-)	8 例 軽度悪化 : (-) 重度悪化 : (-)

### 3.3 フォローアップ

定位放射線治療を行った13例のうち、10例については現在もフォローアップ中である。塞栓術後に陽子線治療が行われた1例で、フォローアップ期間中に脳動静脈奇形の完全閉塞が得られた(Figure 5 A-F)。定位放射線治療後に、外科的手術を要したものは2例で、1例は陽子線治療後の経過中に出血を来して外科的手術が行われ(Figure 6 A-D)、もう1例は塞栓術後にガンマナイフ治療が行われたが、フォローアップで閉塞せず外科的手術が行われた。よって最終的に外科的手術で根治に至った症例は15例であった。

これまでに29例中19例(58.6%)で脳動静脈奇形の完全消失が得られ、消失が確認された後にイベントの発生は認めなかった。しかし陽子線治療が行われた症例で、フォローアップ期間中(平均39.2ヶ月)に3例で出血を認めた。3例のうち1例は死亡、1例は保存的に加療され、1例は外科的手術が行われた(Figure 6 A-D)。長期フォローアップでの出血率は10.3%で、死亡率は3.4%であった(Table 9)。集学的治療の基本方針別にフォローアップをみると、脳動静脈奇形のサイズが2.5 cm以上で eloquent に局在する群、すなわち陽子線治療を行った群のみで、フォローアップ期間中に出血が起こっていた(Table 10)。

Table 9: 治療群別にみたフォローアップの結果

	長期フォローアップ	
	出血	転帰
Low grade 群 : 11 例 (S-M grade: I, II)	(-)	(-)
Middle grade 群 : 10 例 (S-M grade: III)	1 (10%) : 41 ヶ月目	(-)
High grade 群 : 8 例 (S-M grade: IV, V)	2 (25%) : 21, 16 ヶ月目	1 (12.5%) : 死亡

長期フォローアップでの出血率は 10.3%で、死亡率は 3.4%であった。

Table 10: 集学的治療の基本方針とフォローアップの結果

	脳動静脈奇形のサイズ <2.5 cm	脳動静脈奇形のサイズ ≥2.5 cm
周囲脳の機能的重要性 : 重要でない(non-eloquent)	7 例 病変の消失確認 : 7 例 出血 : (-)	10 例 病変の消失確認 : 8 例 出血 : (-)
周囲脳の機能的重要性 : 重要である(eloquent)	4 例 病変の消失確認 : 2 例 出血 : (-)	8 例 病変の消失確認 : 2 例 出血 : 3 例

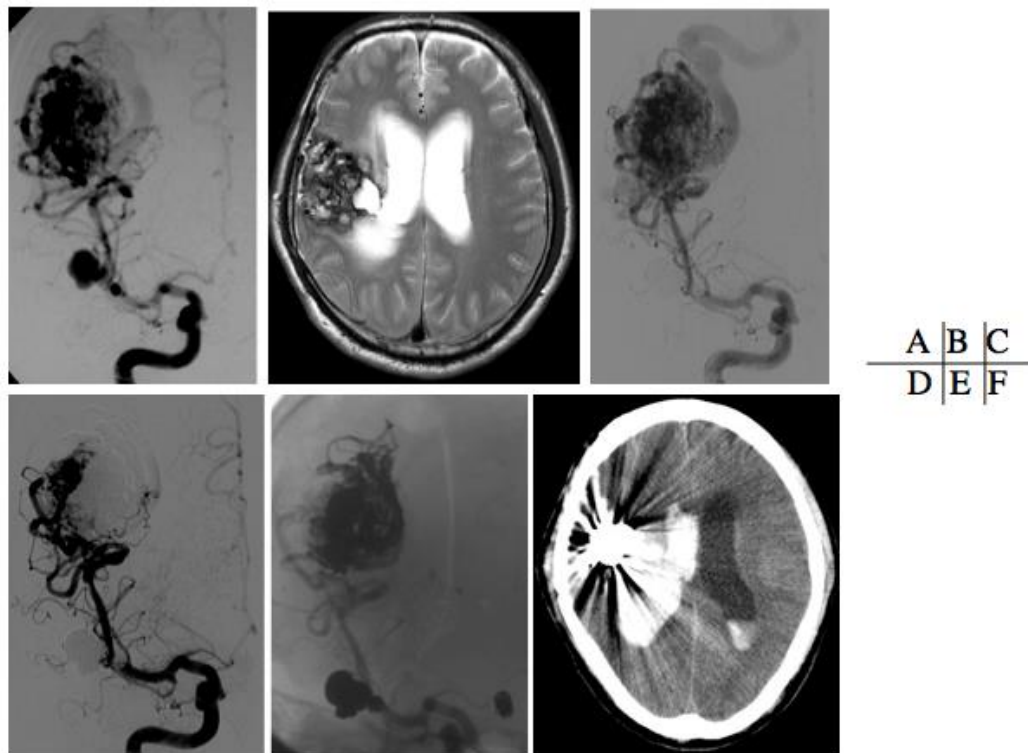
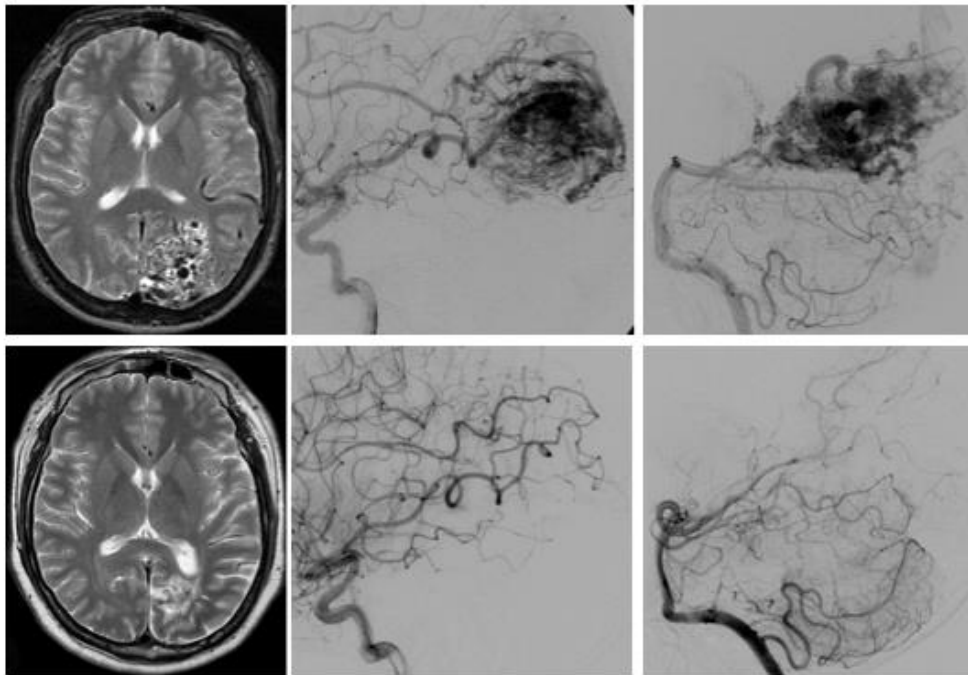


Figure 4 A-F: 代表症例

(A)入院時の右内頸動脈造影(CAG)で、破裂中大脳動脈瘤とその遠位の右前頭葉に大型脳動静脈奇形を認める。(S-M grade IV) (B) Axial MRI T2WI で、右前頭葉脳動静脈奇形と脳出血の跡を認める。(C)右 CAG で、右中大脳動脈瘤はコイル塞栓術後、脳動静脈奇形は塞栓術前である。(D) 脳動静脈奇形塞栓術直後の右 CAG、脳動静脈奇形は著名に縮小している。(E)脳動静脈奇形のナイダス内に Onyx の塊を認める。(F)塞栓術後 12 時間目の頭部 CT で、脳室内出血を認める。



A	B	C
D	E	F

Figure 5 A-F: 代表症例 (Table 6: Case No. 5)

(A) Axial MRI T2WI で、左後頭葉の大型脳動静脈奇形を認める。(B) 左内頸動脈造影 (CAG) で、左後頭葉の大型脳動静脈奇形を認める。(S- M grade IV) (C) 左椎骨動脈造影 (VAG) で、左後頭葉の大型脳動静脈奇形を認める。(D) 塞栓術後・陽子線治療後 81 ヶ月目のフォローアップ axial MRI T2WI で、脳動静脈奇形は著名に縮小している。(E) 治療後 84 ヶ月目の左 CAG で、脳動静脈奇形は完全に閉塞している。(F) 左 VAG で、脳動静脈奇形は完全に閉塞している。

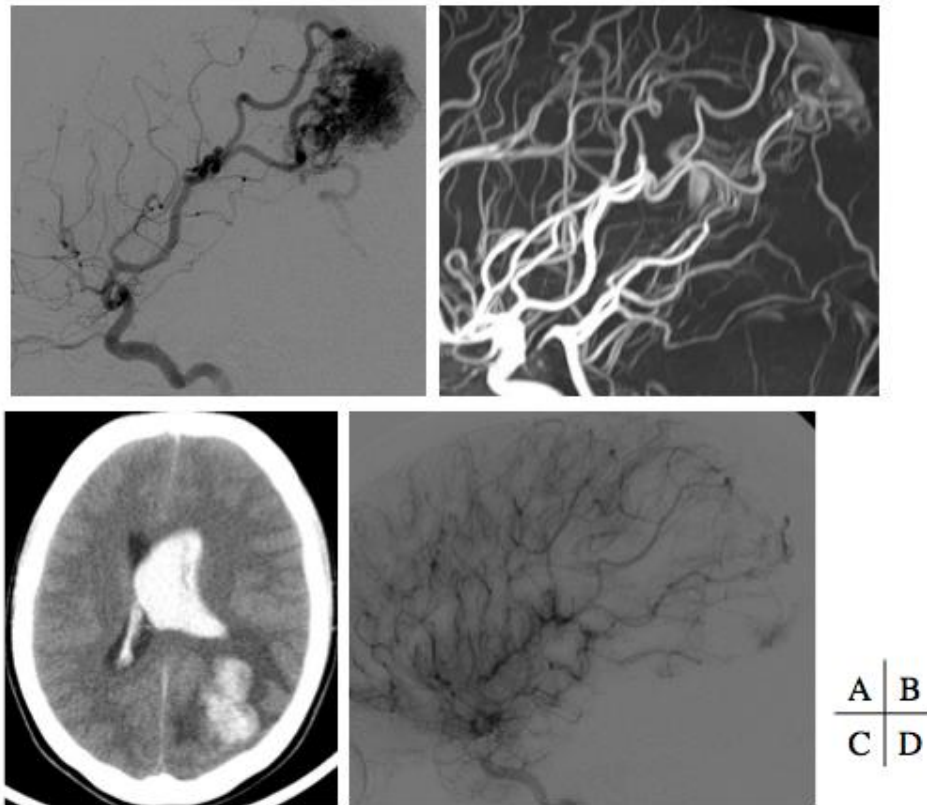


Figure 6 A-D: 代表症例 (Table 6: Case No. 1)

(A)左内頸動脈造影(CAG)で、左後頭葉の大型脳動静脈奇形を認める。(S-M grade III) (B)陽子線治療後 36 ヶ月目のフォローアップ MRA で、ナイダスの著名な縮小を認める。(C)陽子線治療後 40 ヶ月目、頭部 CT で脳室内出血を認める。(D)左 CAG で、脳動静脈奇形はほぼ閉塞している。外科的手術が行われ、根治が得られた。術中所見では、脳動静脈奇形は一部閉塞した血管と変成して血流が極めてゆっくりした暗赤色の血管腫様に変化しており、術中の出血はほとんど無かった。



## 第4章

### 考 察

#### 4.1 集学的治療の基本方針は妥当か

従来脳動静脈奇形の治療方針決定には S-M grade が頻用されてきた<sup>32, 68, 69)</sup>。しかし、近年の塞栓術や定位放射線治療などの進歩が著しいのに対して、S-M grade のみでは集学的治療の方針決定について各治療法の有効性と限界を反映しきれていないと考えられる。以下に治療難易度別の治療方針を示す。

##### 4.1.1 Low grade 群 (S-M grade I, II) の治療方針

S-M grade I, II に相当する脳動静脈奇形の多くは表層に位置し、外科的アプローチも比較的容易である。Hamilton, Spetzler ら<sup>31, 33)</sup>の報告でも、手術による合併症率は grade I : 0%, grade II : 5%と低く、通常は grade I, II についての治療方針はガイドライン通り外科的手術で良いと考えられる<sup>32, 69)</sup>。

その一方で小さい病変はガンマナイフの成績も良好で、これは術者の技量によらず一定の成績が期待できる。Ding ら<sup>70)</sup>による S-M grade I, II の脳動静脈奇

形 502 例に対するガンマナイフによる治療成績では、閉塞率は治療後 10 年目で 80%に達し、放射線関連の症候性合併症は 8.2%であった。Low grade の症例でも、全身状態や病変の局在などで外科的治療のリスクが高いと考えられるケースについては、ガンマナイフ治療も良い適応になるといえる。

塞栓術について、液体塞栓物質の Onyx®を用いて、plug and push 法と呼ばれる手技により、より効果的にナイダスを塞栓でき、塞栓術単独の完全閉塞率が 50%を超えたとする報告もある<sup>72)</sup>。画像診断機器、カテーテルや塞栓材料の進歩によって、塞栓術もより安全かつ根治的に施行可能となってきた。

よって low grade の症例では、外科的手術のほか各治療手段でも治療成績は比較的良好で、集学的治療の適応は拡大できると考えられる。

#### 4.1.2 Middle grade 群 (S-M grade III) の治療方針

S-M grade IIIに相当する脳動静脈奇形は、その大きさや局在に様々なバリエーションがあり、当初から集学的治療の適応が模索されてきた。Hamilton, Spetzler ら<sup>31,33)</sup>の報告でも、grade IIIの外科的手術リスクは 16~21.9%と比較的高い。Lawton ら<sup>88)</sup>は、同じ grade IIIでも大きさ: size (S), 流出静脈: deep

drainage (V), 部位 : eloquency (E)の割り付けによって、S1V1E1 の small では合併症率 2.9%、S2V1E0 の medium deep では 7.1%、S2V0E1 の medium eloquent では 14.8%と、手術リスクは一樣ではなく、手術の難易度に関連する因子としてまず大きさが重要で、次に周囲脳の機能的重要性であることを報告している。

S-M grade 以外の手術危険因子について、Du ら<sup>89)</sup>はびまん性のナイダス、深部穿通枝が流入血管となっているもの、が独立した危険因子であると報告している。また、未破裂脳動静脈奇形の手術は、破裂例に比べて術後の神経症状悪化の危険性が 2.33 倍高いことも報告されている<sup>88)</sup>。

Ding ら<sup>71)</sup>は、S-M gradeⅢの脳動静脈奇形 398 例に対するガンマナイフによる治療成績を報告し、平均 46 ヶ月で 69%の症例に完全閉塞が得られ、閉塞率は S1V1E1 の small で有意に高かったとしている。S-M gradeⅢの症例に対するガンマナイフ治療は有効であるが、大型の症例については限界がある。各ガイドラインでは、middle grade の治療には塞栓術を加えた外科的手術が勧められているが<sup>32)</sup>、特に S2V0E1 の medium eloquent<sup>88)</sup>では手術のリスクも高く、更にガンマナイフ単独での根治性も低い。よって難易度の高い大型の病変については、陽子線治療など更なる治療手段の模索が必要である。

#### 4.1.3 High grade 群 (S-M grade IV, V) の治療方針

S-M grade IV, V 脳動静脈奇形の自然歴として、年間出血率は 1.1%で低いとする報告がある一方、非出血例で 7.3%/年、出血例で 10.4%/年と高いとする報告もある<sup>56,90)</sup>。Laakso ら<sup>91)</sup>は grade IV, V の脳動静脈奇形 63 例の長期フォロー（平均 11 年）で、経過観察中に 37%に出血が起こり、出血の結果 26%が死亡、39%が中等度以上の後遺症を残したと報告し、high grade の脳動静脈奇形では保存的加療が勧められているとしても、いったん出血が起こった場合は過半数の症例で重篤な転帰となるとしている。よって、high grade の脳動静脈奇形でも、繰り返し出血するもの、進行性の神経脱落症状を呈するものは治療を考えなければならない<sup>92,93)</sup>。ガイドラインでは保存的加療が選択される群ではあるが、治療を行わざるをえない症例について目安となる治療方針の提案が必要である。

#### 4.1.4 集学的治療の基本方針

集学的治療の選択について、どの群に対してどの組み合わせが安全かつ有効であるかの明確な指針はない。そこで本研究では、集学的治療の有効性を明らかにするために新たな治療方針を作成した。従来ナイダスの大きさを <3 cm、3

～6 cm、>6 cmの3つに区分していたものを、定位放射線治療（ガンマナイフ）が有効な2.5 cm未満のナイダスと2.5 cm以上のナイダスに区分し、更に外科的手術可能群と外科的手術困難群については周囲脳の機能的重要性を判断基準にして治療の選択を4つに区分した（Table 2）。導出静脈の型は、塞栓術と定位放射線治療の難易度には関連が低いため除外した。

その結果、脳動静脈奇形のサイズが2.5 cm未満であれば、周囲脳の機能的重要性に関わらず安全に治療は可能であった。よって従来外科的手術の対象であった low grade 群の症例でも、適切に症例を選択すれば集学的治療の適応を安全に拡大できると考えられた。2.5 cm以上の病変になると治療は容易ではなく、non-eloquent に位置する病変では外科的手術や塞栓術による周術期の合併症が多い結果であった。その一方で、eloquent に位置する2.5 cm以上の病変では外科的手術も困難と考えられるが、陽子線治療を選択することによってむしろ周術期の合併症は少ない結果であった。今後も更なる症例の蓄積と多数例での検討が必要であるが、本研究で提案した集学的治療の基本方針は治療の選択に有用と考えられた。

## 4.2 集学的治療における塞栓術の位置づけ

本研究では、集学的治療の一環として low~high grade の症例を通して積極的に塞栓術の併用が行われていた。塞栓術による症候性合併症は全 29 手技中 2 件 (6.9%) に発生していたが、重度の神経合併症は 1 件 (3.4%) のみで死亡は無かった。過去の報告では塞栓術に関連する合併症率は 9.5~14% で、永続的な症状悪化率 / 死亡率は 2~9% / 0.3~2% と報告されており<sup>95,96)</sup>、我々の合併症率はそれと比較して特に多いものではなかった。その理由は、塞栓術を治療の補助的手段として位置づけて、外科的摘出術前や定位放射線治療前の目的別にゴールを設定し、塞栓術単独で根治を狙うことにこだわらない治療方針にあると思われた。

従来 of 塞栓術では、脳動静脈奇形内の血管構築把握が不十分で、治療機材の性能があまり高くないこともあって、術中にカテーテルの穿孔といった手技的な合併症、不十分な塞栓による予期せぬ出血性・虚血性合併症のリスクが高かったと考えられる。近年の診断・治療機材の進歩によって、脳動静脈奇形の形態や血行動態を大きく変更することなく、出血リスクの高い部位のみを狙って塞栓する、超選択的部分的塞栓術が可能になってきた<sup>97)</sup>。脳動静脈奇形の超選

択的部分塞栓術によって、治療前と比較して年間出血率は31%減少し、治療後2年目には自然歴よりも出血率の減少が得られたとする報告もある<sup>98)</sup>。よって塞栓術の目的を明確化することで、集学的治療の安全性と治療効果の改善が期待できると考えられた。

### 4.3 陽子線治療の導入は有効であったか

本研究のもう一つの特徴は、陽子線治療の導入によって従来では治療困難な high grade の症例についても治療適応にしたことである。本研究で行われた陽子線治療は、現在進行中の「大型脳動静脈奇形に対する陽子線を用いた分割照射による治療の有効性及び安全性を確認するための単施設無対象臨床第 I ～ II 相試験」に先行して行われたもので、過去に報告された脳動静脈奇形の閉塞率から、照射線量として 24～46.2 GyE、4～15 fx の寡分割照射で治療が行われた<sup>87)</sup>。周術期の morbidity / mortality について陽子線治療に関連するものは発生せず、治療介入による直接的な有害事象の発生は認めなかった。

しかしながらフォローアップ期間中に 3 例の出血とそれに関連した死亡が 1 例あり、これは全例が陽子線での治療症例（出血率 37.5%、平均フォロー期間 39.2 ヶ月）であった。陽子線治療の対象となる症例は、基本的に治療が困難な大型脳動静脈奇形で、治療症例数が少なく過去の症例とは比較が困難であることを考慮しても、現時点では陽子線治療の導入によって出血リスクの低減が得られたとは言えない結果であった。

陽子線治療後の出血は、治療から約 3 年の経過で発生しており、陽子線の治



療効果が得られる以前の出血が多いと考えられた。今回陽子線治療を行った症例には初発症状として出血例はなく、あらかじめ出血を予防する目的で治療介入を行うには難しい状況であったと考えられる。

定位放射線治療では、症例によって出血リスクの低減目的で塞栓術を併用することがある。過去の報告では、部分的塞栓術後の脳動静脈奇形の出血リスクは年間 3.95%、塞栓術を行わなかった脳動静脈奇形の出血リスクは年間 4.79%とされており、これまで部分塞栓術の有効性について明確なエビデンスを示すに至っていなかった<sup>11)</sup>。しかしながら先述のように、近年は画像診断の進歩により脳動静脈奇形内の血管構築を詳細に解析できるようになったことで、定位的放射線治療前の塞栓術の位置づけも変化してきたと考えられる。最新の塞栓術手技を併用することで、特に出血例の脳動静脈奇形について、定位放射線治療の効果が得られるまでの期間に出血リスクを低減できることが期待できる。今後は陽子線治療と組み合わせた超選択的部分塞栓術の有用性について、長期的な出血予防効果の検証が必要と考えられた。

#### 4.4 今後の展望と課題

脳動静脈奇形は疾患の病態が複雑なこともあって、各治療法の有効性について前向きに比較検討することは困難である。特に ARUBA trial<sup>66)</sup>の結果が報告された後では、大型で未出血の脳動静脈奇形に対して、介入治療の有効性を検証するために新規の比較試験を開始することはほぼ不可能といえる。この現状を考慮すると、今後比較試験によって治療の有効性を検討すべき対象は、「High grade にもかかわらず出血などの症候があつて治療を行わなければならない脳動静脈奇形」に限定されると考えられる。現在「大型脳動静脈奇形に対する陽子線を用いた分割照射による治療の有効性及び安全性を確認するための単施設無対象臨床第 I ~ II 相試験」<sup>86)</sup>が、筑波大学陽子線医学利用研究センターで進行中であり、その結果が期待される。

本研究で提案した脳動静脈治療の基本方針は、集学的治療を選択する際の指針として有用と考えられるが、病変のサイズが 2.5 cm 以上の大型の病変については未だ満足できるものではない。脳動静脈奇形の外科的手術手技について近年技術的に目立ったブレークスルーは無い。周術期合併症の低減に向けては、non-eloquent に位置する大型脳動静脈奇形についても陽子線治療の適応を拡大

する選択肢があるが、陽子線治療にはフォローアップ期間中の出血リスクという課題が残っている。現状で大型脳動静脈奇形について治療のブレークスルーを期待するならば、先述のように陽子線治療と出血リスクのコントロールを目的とした超選択的部分塞栓術を併用した集学的治療が期待される。これら最新の技術を用いた集学的治療の有効性と安全性を評価するためには、更なる症例の蓄積と、超長期的に予期せぬ合併症が発生する可能性を考慮した慎重なフォローアップが必要である。

## 総 括

本研究で提案した脳動静脈奇形治療の基本方針は、集学的治療を選択する上で有用と考えられた。脳動静脈奇形に対する集学的治療は、病変のサイズが 2.5 cm未満の症例であれば周囲脳の機能的重要性に関わらず安全に施行可能で、従来外科的手術の対象であった low grade 群の症例についても適応を拡大できると考えられた。病変のサイズが 2.5 cm以上の大型の脳動静脈奇形は依然として治療困難な病変であるが、陽子線治療を集学的治療に組み込むことで比較的完全に治療適応の拡大が可能と考えられた。しかし陽子線治療後の出血リスクについては未だ克服されておらず、今後の課題と考えられた。

陽子線治療に超選択的部分塞栓術を組み合わせた集学的治療は、陽子線治療の効果が得られるまでの出血リスク低減に有効と考えられ、今後治療のブレークスルーになることが期待される。これら最新の治療を用いた集学的治療の有効性と安全性を評価するためには、更なる症例の蓄積と慎重なフォローアップが必要である。

## 参考文献

1. Martin-Padilla M: Embryology. Yasargil MG: Microneurosurgery, IIIA. Stuttgart, Georg Thiem Verlag, pp23-47, 1987
2. 荒木信夫, 小林祥泰: 急性期脳卒中の実態. 病型別・年代別頻度. 脳卒中データバンク 2015. 小林祥泰 (編), 中山書店, 東京, pp18-19, 2015
3. 瀧沢俊也: 脳出血の原因別・部位別・年代別・性別頻度. 脳卒中データバンク 2015. 小林祥泰 (編), 中山書店, 東京, pp. 132-133, 2015
4. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr, et al: Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. BMJ 2009; 339:b3016. doi: 10. 1136/bmj.b3016
5. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, et al: Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformation in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). Stroke 34: 1163-1169, 2003
6. Hillman J: Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. J Neurosurg 95: 633-637, 2001
7. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. Neurology 66: 1350-1355, 2006
8. Gross BA, Du R: Natural history of cerebral arteriovenous

- malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg* 118: 437-443, 2013
9. Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, et al: Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 107: 965-972, 2007
  10. Choi JH, Mast H, Sciacca RR, Hartmann A, Khaw AV, Mohr JP, et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Stroke* 37: 1243-1247, 2006
  11. Da Costa LD, Wallace MC, ter Brugge KG, O' Kelly C, Willinsky RA, Tymianski M: The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Stroke* 40: 100-105, 2009
  12. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, et al: Natural history of brain arteriovenous malformations: A long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery* 63: 823-831, 2008
  13. Kader A, Young WL, Pile-Spellman J, et al: The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 34: 801-807, 1994
  14. Mansmann U, Meisel J, Brock M, et al: Factors associated with intracranial hemorrhage in case of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 46: 272-281, 2000
  15. Mast H, Young WL, Koennecke, et al: Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet* 350:

1065-1068, 1997

16. 落合慈之：脳動静脈奇形の疫学・自然史. 脳神経外科 Advanced Practice 6: 脳動静脈奇形. 高倉公朋, 齊藤 勇, 寺本 明 (編), メジカルビュー社, 東京pp10-15, 2002
17. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, et al: Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. Stroke 33: 1220-1224, 2002
18. Turjman F, Massoud TF, Vinuela F, et al: Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. Neurosurgery 37: 856-860, 1995
19. Josephson CB, Bhattacharya JJ, Counsell CE, et al: Seizure risk with AVM treatment or conservative management: prospective, population-based study. Neurology 79: 500-507, 2012
20. Englot DJ, Young WL, Han SJ, et al: Seizure predictors and control after microsurgical resection of supratentorial arteriovenous malformations in 440 patients. Neurosurgery 71: 572-580, 2012
21. Crawford PM, West CR, Shaw MD, et al: Cerebral arteriovenous malformations and epilepsy: factors in the development of epilepsy. Epilepsia 27: 270-275, 1986

22. Waltimo O, Hokkanen E, Pirskanen R: Intracranial arteriovenous malformations and headache. *Headache* 15: 133-135, 1975
23. 平野照之 : AVM の症候・自然歴. 脳動静脈奇形に対する集学的治療 第 32 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD 講演集. 江面正幸 (編), にゅーろん社, 東京, pp4-9, 2014
24. Al-Shahi R, Warlow C: A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain* 124: 1900-1926, 2001
25. Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes G, et al: The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 68: 352-357, 1988
26. Fults D, Kelly DR Jr: Natural history of arteriovenous malformations of the brain. A clinical study. *Neurosurgery* 26: 658-662, 1984
27. Chimowitz MI, Little JR, Awad IA, et al: Intracranial hypertension associated with unruptured cerebral arteriovenous malformations. *Ann Neurol* 27: 474-479, 1990
28. Choi JH, Mast H, Hartmann A, et al. Clinical and morphological determinants of focal neurological deficits in patients with unruptured brain arteriovenous malformation. *J Neurol Sci* 287: 126-130, 2009



29. 菊田健一郎：AVM摘出術の基本コンセプトと術前計画・白質内剥離。「超」入門脳血管外科手術 先輩のノウハウをまるごと直伝！, 菊田健一郎(著), メディカ出版, 大阪, pp92-103, 2008
30. Yasargil MG: Surgical concerns. Microneurosurgery, Vol III B, pp25-53, 1988
31. Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 65: 476-483, 1986
32. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会(編)：III脳出血, 6 高血圧以外の原因による脳出血の治療, 6-1 脳動静脈奇形. 脳卒中治療ガイドライン 2015, 共和企画, 東京, pp160-164, 2015
33. Hamilton MG, Spetzler RF: The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. Neurosurgery 34: 2-6, 1994
34. 石井 暁：脳動静脈奇形：Onyx. パーフェクトマスター脳血管内治療 必須知識のアップデート 改訂第2版, 中原一郎(編), メジカルビュー社, 東京, pp280-288, 2014
35. 岩室康司, 中原一郎：脳動静脈奇形：NBCA. パーフェクトマスター脳血管内治療 必須知識のアップデート 改訂第2版, 中原一郎(編), メジカルビュー社, 東京, pp270-279, 2014
36. Loh Y, Duckwiler GR; Onyx Trial Investigators: A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous

- malformations. Clinical article. J Neurosurg 113: 733-741, 2010
37. Frizzel RT, Fisher WS: Cure, morbidity, and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations: a review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period. Neurosurgery 37: 1031-1040, 1995
  38. Weber W, Kis B, Siekmann R, et al: Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx. Neurosurgery 61: 244-252, 2007
  39. 花北俊哉 : 脳動静脈奇形 : ガンマナイフ治療の視点から. パーフェクトマスター脳血管内治療 必須知識のアップデート 改訂第2版, 中原一郎(編), メジカルビュー社, 東京, pp290-293, 2014
  40. Mamalui-Hunter M, Jiang T, Rich KM, et al: Effect of liquid embolic agents on gamma knife surgery dosimetry for arteriovenous malformations. Clinical article. J Neurosurg 115: 364-370, 2011
  41. Yuki I, Kim RH, Duckwiler G, et al: Treatment of brain arteriovenous malformations with high-flow arteriovenous fistulas: risk and complications associated with endovascular embolization in multimodality treatment. J Neurosurg 113: 715-722, 2010
  42. 中山 敏, 藤野英世, 永野尚登, ほか : 脳動静脈奇形に対するガンマナイフ治療の適応と限界. 定位的放射線治療 6: 25-31, 2002
  43. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, et al: Stereotactic

- radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 75: 512-524, 1991
44. 城倉英史, 川岸 潤: 大きな脳動静脈奇形に対する定位放射線治療. *脳神経外科ジャーナル* 22: 11-18, 2013
45. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, et al: Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 38:652-661, 1996
46. Shin M, Maruyama K, Kurita H, et al: Analysis of nidus obliteration rates after gamma knife surgery for arteriovenous malformations based on long-term follow-up data: the University of Tokyo experience. *J Neurosurg* 101: 18-24, 2004
47. Karlsson B, Lax I, Soderman M: Risk for hemorrhage during the 2-year latency period following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 1045-1051, 2001
48. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, et al: Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 77: 1-8, 1992
49. Maruyama K, Kawahara N, Shin M, et al: The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *N Engl J Med* 352: 146-153, 2005

50. Starke RM, Yen CP, Ding D, et al: A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients. J Neurosurg 119: 981-987, 2013
51. Karlsson B, Lax I, Soderman M: Factors influencing the risk for complications following Gamma Knife radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Radiother Oncol 43: 275-280, 1997
52. Yamamoto M, Jimbo M, Hara M, et al: Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: long-term follow-up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation. Neurosurgery 38: 906-914, 1996
53. Van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, et al.: Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. JAMA 306: 2011-2019, 2011
54. Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Morel C, Bascoulergue Y, Tsujman F: Reflections on the management of cerebral arteriovenous malformations. Surg Neurol 50: 245-256, 1998
55. 塩川芳昭, 栗田浩樹, 齋藤 勇: 脳動静脈奇形の治療戦略. 脳神経外科 Advanced Practice 6: 脳動静脈奇形. 高倉公朋, 齋藤 勇, 寺本 明 (編), メジカルビュー社, 東京 p40-45, 2002
56. Han PP, Ponce FA, Spetzler RF: Intention-to-treat analysis of

- Spetzler-Martin grade IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg* 98: 3-7, 2003
57. Graf CJ, Perret GE, Torner JC: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as a part of their natural history. *J Neurosurg* 58: 331-337, 1983
58. Jafar JJ, Rezai AR: Acute surgical management of intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 34: 8-13, 1994
59. Miyamoto S, Hashimoto N, Nagata I, et al: Posttreatment sequelae of palliative treated cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 46: 589-595, 2000
60. Yeh HS, Tew JM Jr, Gartner M: Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 78: 12-18, 1993
61. Schauble E, Cascino GD, Pollock BE, et al: Seizure outcome after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurology* 63: 683-687, 2004
62. Yang SY, Kim DG, Chung HT, et al: Radiosurgery for unruptured cerebral arteriovenous malformations: long-term seizure outcome. *Neurology* 78: 1292-1298, 2012
63. Kondziolka D, McLaughlin MR, Kestle JRW: Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery* 37: 851-855, 1995
64. Lussenhop AJ, Rosa L: Cerebral arteriovenous malformations: indication

- for and results of surgery, and the role of intravascular techniques.  
J Neurosurg 60: 14-22, 1984
65. Auger RG, Wiebers DO: Management of unruptured intracranial arteriovenous malformations: a decision analysis. Neurosurgery 30: 561-569, 1992
66. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al: Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicenter, non-blinded, randomized trial. Lancet 383: 614-621, 2014
67. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会 (編): V無症候性脳血管障害, 4 未破裂脳動静脈奇形, 未破裂脳動静脈奇形. 脳卒中治療ガイドライン 2015, 共和企画, 東京, pp225-226, 2015
68. Oglvy CS, Stieg PE, Awad I, et al: AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. Stroke 32: 1458-1471, 2001
69. Spetzler RF, Ponce FA: A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. J Neurosurg 114: 842-849, 2011

70. Ding D, Yen CP, Xu Z, et al: Radiosurgery for low-grade intracranial arteriovenous malformations. J Neurosurg 121: 457-467, 2014
71. Ding D, Yen CP, Starke RM, et al: Radiosurgery for Spetzler-Martin grade III arteriovenous malformations. J Neurosurg 120: 959-969, 2014
72. Saatci I, Geyik S, Yavuz K, et al: Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. J Neurosurg 115: 78-88, 2011
73. Andishem B, Brahme A, Bitaref MA, et al: Clinical and radiobiological advantage of single-dose stereotactic light-ion radiation therapy for large intracranial arteriovenous malformations. Technical note. J Neurosurg 111: 919-926, 2009
74. 奥村敏之, 兵頭明夫, 辻比呂志, ほか: 頭蓋内動静脈奇形に対する定位的陽子線治療. 臨床放射線41: 1073-1078, 1996
75. Steinberg GK, Fabrikant JI, Marks MP, et al: Stereotactic heavy-charged-particle Bragg-peak radiation for intracranial arteriovenous malformations. N Engl J Med 323: 96-101, 1990
76. Chen CC, Chpman P, Petit J, et al: Proton radiosurgery in neurosurgery. Neurosurg Focus 23(6): E5, 2007
77. 筑波大学附属病院 陽子線医学利用研究センター: Available from:

<http://www.pmrc.tsukuba.ac.jp/research/>

78. Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, et al: Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 309: 269-274, 1983
79. Hattangadi JA, Chapman PH, Bussiere MR, et al: Planned two-fraction proton beam stereotactic radiosurgery for high-risk inoperable cerebral arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83: 533-541, 2012
80. Silander H, Pellettieri L, Montelius A, et al: Fractionated, stereotactic proton beam treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurol Scand* 109: 85-90, 2004
81. Vernimmen FJAI, Slabbert JP, Wilson JA, et al: Stereotactic proton beam therapy for intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 44-52, 2005
82. Ito Y, Okumura T, Suzuki K, et al: Long-term outcome of proton beam radiosurgery for arteriovenous malformations larger than 30 mm in diameter. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51: 624-629, 2011
83. Hall EJ, Brenner DJ: The radiobiology of radiosurgery: rationale for different treatment regimes for AVMs and malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 381-385, 1993



84. Kocher M, Wilms M, Makoski HB, et al: Alpha/beta ratio for arteriovenous malformations estimated from obliteration rates after fractionated and single-dose irradiation. *Radiother Oncol* 71: 109-114, 2004
85. Barker 2nd FG, Butler WE, Lyons S, et al.: Dose-volume prediction of radiation-related complications after proton beam radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 99: 254-263, 2003
86. 坪井康次, 櫻井英幸, 松村 明, ほか: 脳動静脈奇形に対する陽子線治療臨床研究実施計画. Personal communications
87. Nakai Y, Ito Y, Sato M, et al: Multimodality treatment for cerebral arteriovenous malformations. - complementary role of proton beam radiotherapy-. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52: 859-864, 2012
88. Lawton MT: Spetzler - Martin grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery* 52: 740-748, 2003
89. Du R, Keyoung HM, Dowd CF, et al: The effect of diffuseness and deep perforating artery supply on outcomes after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 60: 638-646, 2007

90. Jayaraman MV, Marcellus ML, Do HM, et al: Hemorrhage rate in patients with Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: is treatment justified? *Stroke* 38: 35-39, 2007
91. Laakso A, Dashti R, Juvela S, et al: Risk of hemorrhage in patients with untreated Spetzler-Martin grade IV and V arteriovenous malformations: a long-term follow-up study in 63 patients. *Neurosurgery* 68: 372-377, 2011
92. 菊田健一郎：手術で治療困難な脳動静脈奇形. *脳神経外科ジャーナル* 22: 4-10, 2013
93. Nozaki K, Hashimoto N, Miyamoto S, et al: Resectability of Spetzler - Martin grade IV, V cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci* 7 (Suppl 1): 78-81, 2000
94. Hartmann A, Stapf C, Hofmeister C, et al: Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke* 31: 2361-2364, 2000
95. Kondo R, Matsumoto Y, Endo H, et al: Endovascular embolization of cerebral arteriovenous malformations: results of the Japanese registry of neuroendovascular therapy (JR-NET) 1 and 2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54: 54-62, 2014
96. Taylor CL, Dutton K, Rappard G, et al.: Complications of preoperative

embolization of cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 100:  
810-812, 2004

97. Krings T, Hans FJ, Geibprasert S, et al: Partial “targeted”  
embolization of brain arteriovenous malformations. Eur Radiol 20:  
2723-2731, 2010

98. Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, et al: Effect of partial targeted  
N-butyl-cyano-acrylate embolization in brain AVM. Acta Neurochir  
(Wien) 144:879-888, 2002

## 謝辞

本研究を行うにあたり、御指導、御協力いただきました皆様に深く御礼を申し上げます。

筑波大学医学医療系 脳神経外科 松村 明 教授

筑波大学附属病院 脳神経外科 高野晋吾 病院教授

筑波大学医学医療系 脳神経外科 松丸祐司 教授

横浜市立大学 医学部 脳神経外科 山本哲哉 教授

筑波大学医学医療系 脳神経外科 鶴嶋英夫 准教授

筑波大学医学医療系 脳神経外科 石川栄一 准教授

筑波大学医学医療系 脳神経外科 伊藤嘉朗 講師

筑波大学附属病院 陽子線治療センター 坪井康次 教授

筑波大学附属病院 陽子線治療センター 奥村敏之 病院教授

筑波大学附属病院 陽子線治療センター 水本斉志 講師

獨協医科大学越谷病院 脳神経外科 鈴木謙介 教授

獨協医科大学越谷病院 脳神経外科 滝川知司 講師

虎ノ門病院 脳神経血管内治療科 鶴田和太郎 先生

筑波記念病院 脳神経外科 中村和弘 先生

国立病院機構水戸医療センター 脳神経外科 佐藤允之 先生

国立循環器病研究センター 脳神経外科 池田 剛 先生